

EL ZINC EN ENDOCRINOLOGIA

Masayuki Kaki, MD, PhD

Resumen

El zinc es un nutriente traza esencial y se interrelaciona activamente con el sistema endócrino. Es necesario para las actividades de más de 300 enzimas importantes; en la síntesis del ácido nucleico, de proteínas y división celular. El zinc es esencial para la función reproductiva y de crecimiento. La deficiencia de este causa retraso de crecimiento y del desarrollo sexual. El suplemento del zinc es efectivo para promover el crecimiento y desarrollo sexual en niños con deficiencias de zinc.

El zinc es muy importante para la espermatogénesis y para la estabilidad de la estructura de la cromatina del espermatozoide. Se han observado alteraciones muy marcadas en la homeostasis del zinc en enfermedades tiroideas, y la deficiencia de este distorsiona el metabolismo de las hormonas tiroideas. La Diabetes Mellitus afecta la homeostasis del zinc en muchas formas; en la presencia del zinc las moléculas de insulina, se acoplan en dímeros *in vivo* y en forma hexamérica *in vitro*. Esta insulina hexamérica es utilizada clínicamente. La deficiencia del zinc es aún un problema de salud pública a nivel mundial. *Int Pediatr*, 2001; 16(3): x-x.

Palabras Clave: Zinc, Deficiencia de Zinc, Sistema Endócrino, Enzimas.

De la División de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Niños de Shizuoka, Japón.

INTRODUCCIÓN

El zinc tiene una interrelación cercana con el sistema endocrino y es esencial para el crecimiento normal, la función reproductiva, función tiroidea y el metabolismo de glucosa, por ende, la deficiencia de zinc causa retraso de crecimiento, retraso en la maduración sexual, hipogonadismo, disfunción tiroidea y alteración de la tolerancia a la glucosa. Además, muchas hormonas parecen influenciar el estado del zinc en el cuerpo.

En este artículo se discutirá la interrelación entre el zinc y el crecimiento, la

función gonadal, la función tiroidea y el metabolismo de la glucosa.

EL ZINC Y EL CRECIMIENTO

Mediante el análisis histoquímico de la pituitaria anterior¹ se ha demostrado que el ion zinc esta presente en altas concentraciones en los gránulos secretores de los somatotrofos de la hormona del crecimiento (HC). La HC es sintetizada y secretada hacia gránulos de almacenamiento antes de ser liberada de la pituitaria anterior.

El ion Zinc induce la dimerización de la HC, de forma que dos iones de zinc se asocian con un dímero de HC en forma cooperativa. El dímero Zn^{2+} -HC es más estable que el monómero de HC y la formación de este complejo es considerada importante para el almacenamiento de la HC en los gránulos secretores.² Sin embargo, no esta claro como es que el ion Zinc funciona en la liberación de la HC desde los somatotrofos.

Es bien sabido que la deficiencia de zinc afecta el metabolismo de la HC y se ha demostrado que si los niveles de zinc en sangre, orina y otros tejidos se alteran, también se altera la concentración de la HC.³ Aihara y colaboradores, reportaron que en los pacientes con deficiencia de HC, el promedio de concentraciones plasmáticas de zinc estaba dentro de los límites normales antes de un tratamiento, pero se redujo significativamente después de 4-12 meses de administración de HC, y la secreción urinaria de zinc era significativamente más alta que en los estudios realizados anteriormente al tratamiento y disminuyo significativamente después de la terapia con HC.⁴ Nuestro reciente estudio revela que la concentración de zinc en el cabello de pacientes con deficiencia de la HC que se encuentran recibiendo terapia con dicha hormona era aproximadamente 1.5 veces tan alta como en el control. Especulamos que la HC puede estimular la absorción del zinc a nivel intestinal y/o promueve la captación del zinc por las raíces de las células capilares (cabello).⁵

Por otra parte, en aquellos pacientes con acromegalia se demostró una correlación negativa

entre el zinc plasmático y niveles de HC en suero y una correlación positiva entre zinc en orina y los niveles de HC en suero. Luego de una adenomecтомía se observó que los niveles de zinc aumentan en plasma y disminuyen en orina.⁴ Estos resultados podrían reflejar un balance negativo del zinc y una leve deficiencia crónica de zinc en pacientes con deficiencia de HC a largo plazo, y en pacientes con acromegalia que no han sido tratados, y sugiere la necesidad de un aumento de requerimientos de zinc en los periodos de crecimiento acelerado o de sobre-crecimiento al utilizar terapia con HC.⁴ El zinc puede ser un factor limitante en los mecanismos de regulación del crecimiento mediante la modulación tanto de la liberación como de la acción de la HC.³

El retraso en el crecimiento causado por la deficiencia de zinc en los humanos fue reportado por primera vez por Prasad et al en 1963. Los pacientes tenían estaturas marcadamente bajas e hipogonadismo. Se demostró que todos tenían deficiencia de zinc mediante la determinación de niveles de zinc plasmático en eritrocitos y cabello, y otros estudios con ⁶⁵Zn demostraron que el metabolismo del zinc plasmático era mayor, la fuente intercambiable en 24 horas era menor, y la excreción de ⁶⁵Zn en las heces y la orina era menor en el grupo de sujetos con retraso del crecimiento que en los controles.⁶ Estudios posteriores demostraron que la tasa de crecimiento era mayor en los pacientes que recibían suplementos de zinc al compararse con aquellos sujetos que solo se encontraban recibiendo una dieta adecuada en proteínas animales.⁷ Desde entonces, en diversas partes del mundo, se han reportado muchos casos de retraso del crecimiento de leve a moderado han sido descritos en niños con deficiencia de zinc, como consecuencia de una inadecuada ingesta de zinc.^{8,9} Parece ser que la deficiencia de zinc es prevalente en todo el mundo, tanto en países del primer mundo como en aquellos países en vías de desarrollo.⁷

Favier reportó que dependiendo del país del 5 al 30% de los niños sufren de una deficiencia moderada de zinc responsable por la baja estatura para una determinada edad.¹⁰ Esos reportes también demostraron los efectos positivos de los suplementos orales de zinc sobre la velocidad de crecimiento en los niños con deficiencia de zinc.⁷⁻¹⁰

Existen pocos reportes sobre la relación entre la insuficiencia de la HC secretora y la deficiencia de zinc Nishi et al describieron a un niño japonés de 13 años con problemas de crecimiento quien tenía una deficiencia parcial de HC debido a una leve deficiencia crónica de zinc. Su dieta era baja en proteínas animales y consistía principalmente de arroz y vegetales ya que no apetecía aquellos alimentos ricos en zinc como carnes, pescado, huevos y productos lácteos, sus niveles de zinc plasmático eran bajos, al igual que su respuesta a la estimulación farmacológica con HC.

Después de 3 meses de tomar suplementos orales de zinc, su velocidad de crecimiento mejoró, así como lo hicieron también los niveles plasmáticos de zinc, y la respuesta de HC a las pruebas farmacológicas, esto sin requerir de terapia con HC.¹¹

Es bien conocido que la deficiencia de zinc en la mujer embarazada causa retraso del crecimiento fetal, Kirksey et al demostraron una correlación significativa entre el nivel de zinc plasmático de la madre determinado a la mitad del embarazo y el peso del recién nacido.¹² Negggers et al reportaron que la prevalencia del bajo peso del recién nacido (BPR) era significativamente mas alta (8 veces) entre aquellas mujeres que presentaban concentraciones de zinc en el cuartil inferior en los primeros meses de embarazo, independientemente de otros factores de riesgo.¹³

Por otra parte también existen algunos estudios que no mostraron asociación o relación alguna entre las concentraciones de zinc de la madre y el recién nacido.^{14,15} Sin embargo, Tamura et al mencionaban que si el zinc plasmático fuese un buen indicador del balance nutritivo de zinc en la mujer embarazada deberían haber encontrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de zinc y los pesos de los recién nacidos en su estudio.¹⁵ Debido a que la medición de las concentraciones plasmáticas de zinc no se considera muy útiles para estimar el estado nutricional marginal de zinc.¹⁶

Existen controversias sobre los efectos de los suplementos de zinc en mujeres embarazadas y el resultado de los embarazos.¹⁷⁻²⁰ La incidencia de BPR es elevada en países africanos y del sur de Asia. Por ejemplo un 40 – 50% de todos los nacidos vivos en Bangladesh son clasificados

como con BPR, de los cuales 70 – 80% son el resultado de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).²⁰ Los infantes que nacen con RCIU tienen elevadas tasas de mortalidad, y tienen mayor riesgo de retraso del crecimiento y de pobre desarrollo cognoscitivo comparados con aquellos que nacen con un peso normal. Las intervenciones efectivas orientadas a prevenir el bajo peso al nacer (BPR) son por ende, particularmente importantes como estrategias potenciales para reducir la desnutrición infantil y para mejorar la salud de los niños.²⁰ En los países en desarrollo se recomienda el uso de suplementos de zinc para la mujer embarazada como intervención nutricional que puede ayudar a mejorar la salud del feto y del recién nacido.²¹ Muchos estudios demuestran que los suplementos de zinc durante el embarazo reducen la incidencia de RCIU.^{18,19} Sin embargo, los resultados de estudios en los que se proporcionan suplementos de zinc a mujeres embarazadas para mejorar los resultados del embarazo no son consistentes, esto quizá se deba al uso de tamaños de muestras muy pequeños o a que las diferentes poblaciones tienen diferentes tipos de riesgos para BPR y deficiencia de zinc.²⁰ Mahomed et al realizaron un estudio prospectivo doble-ciego en Gran Bretaña para evaluar los efectos de administrar suplementos de zinc a mujeres embarazadas sobre el resultado del embarazo, y encontraron que no habían diferencias en la edad gestacional, peso al nacer, anomalías neonatales, ni complicaciones al momento del parto entre aquellas madres que habían tomado zinc y aquellas que habían tomado placebo únicamente.¹⁷ Actualmente se especula que los suplementos de zinc durante el embarazo pueden ser beneficioso solo para aquellas poblaciones con deficiencias de zinc y con alto riesgo de trastornos del crecimiento fetal.²⁰

Las deficiencias marginales de zinc parecen prevalecer en la infancia hasta en los países desarrollados. Michaelsen et al evaluaron la ingesta de zinc y el estado general de infantes saludables desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad en Dinamarca, y encontraron estados subóptimos de zinc en muchos individuos durante la infancia tardía. También reportaron que los niveles de zinc en suero a los 9 meses estaban asociados positivamente con la velocidad de crecimiento durante el periodo de los 6 a los 9 meses.²²

En 1993, Nakamura et al condujeron el primer estudio correlacionado con la edad, el cual

demostró que la ingesta del zinc era efectiva para aumentar la velocidad del crecimiento de niños bajos de estatura con deficiencia marginal de zinc. Ellos reportaron que la ingesta oral de zinc induce al aumento sérico de un factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), la osteocalcina y a la actividad de la fosfatasa alcalina.¹⁶ Por el contrario Prentice reportó que los suplementos de zinc no demostraron ningún efecto beneficioso sobre la estatura de niños en Guatemala, aunque el tiempo corto de la terapia de 25 semanas, tal vez haya sido insuficiente para detectar cambios sutiles en la velocidad del crecimiento.²³

Nosotros estudiamos el estado del zinc en niños Japoneses de baja estatura con secreción normal de HC, utilizando la prueba de depuración de zinc corporal recomendada para detectar el estado de nutrición general de zinc marginal, y para evaluar el efecto de la ingesta oral de zinc en dichos niños. Los resultados del estudio indicaron que aproximadamente 60% de los niños de baja estatura tenían una deficiencia marginal de zinc, y que la administración de suplementos orales de zinc era efectiva para aumentar la altura en niños de pequeña estatura con deficiencia marginal de zinc, pero no así en las niñas. También revelamos una correlación significativa entre los valores de depuración de zinc y el porcentaje de incremento en la velocidad del crecimiento luego de tomar la dosis de zinc en los varones, indicando que entre más severa fuese la deficiencia más efectivo era el suplemento oral para aumentar de estatura.²⁴ Él porque de la alta incidencia de deficiencia de zinc en los niños de baja estatura en Japón es una dieta basada en alimentos pre-cosidos, golosinas y comidas rápidas.

A pesar de que la diferencia de los efectos del suplemento del zinc sobre la velocidad del crecimiento entre niños y niñas no está clara, un estudio realizado por Castillo Duran et al en Chile, demuestra resultados similares, donde el suplemento oral del zinc aumentaba la velocidad de crecimiento de niños con baja estatura idiopática, no así en la velocidad de crecimiento en las niñas en Chile. Ellos tomaron la hipótesis de que el predominio del cromosoma X era la posible causa de la falta de crecimiento en las niñas en el estudio.²⁵ Sin embargo, no existe evidencia concluyente sobre el efecto del zinc sobre la ganancia de altura en las niñas.

El mecanismo mediante el cual la deficiencia de zinc causa disturbios en el crecimiento, ha sido muy controversial. El zinc es necesario para las actividades de más de 300 enzimas (metaloenzimas de zinc) en las cuales el zinc esta localizado en el sitio activo, incluyendo la DNA polimerasa, la RNA polimerasa, y la timidina quinasa, ya que estas enzimas son importantes para la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y para la división celular, el zinc parece ser esencial para el crecimiento. Además cientos de nucleoproteínas conteniendo zinc están involucradas en la expresión genética de varias proteínas.⁷

La deficiencia de zinc puede afectar adversamente la producción y/o secreción de HC.¹¹ Ya que el zinc tiene un rol importante en la síntesis de proteínas, la síntesis de IGF – I puede ser afectada por la deficiencia de este. Ninh y colaboradores, reportaron que los bajos niveles de IGF-I en las ratas con deficiencia de zinc estaban asociados con la disminución de la expresión genética de IGF-I a nivel hepático y con una disminución de los receptores de HC en el hígado así como de las proteínas de unión de HC circulante (GHBP). Ellos sugirieron también que la disminución de receptores hepáticos para HC y/o de las concentraciones de GHBP puede ser responsable por la disminución del IGF-I en los animales con deficiencia de zinc.²⁶

La presencia de una gran cantidad de zinc en el tejido óseo sugiere que este juega un papel muy importante en el desarrollo del sistema esquelético.³ El retraso de crecimiento óseo es muy común en varias condiciones asociadas a la deficiencia de zinc. El zinc tiene un efecto estimulante en la formación y mineralización ósea.²⁷

Es también necesario para la actividad de la fosfatasa alcalina, producida por los osteoblastos cuya mayor función es proveer calcio en la diáfisis ósea. La administración de vitamina D₃ o zinc produjeron un aumento significativo en la actividad de la fosfatasa alcalina ósea y en el contenido de DNA. Además el efecto de la administración de vitamina D₃ para aumentar la actividad de la fosfatasa alcalina ósea y contenido de DNA fue potenciado en forma sinérgica con el tratamiento simultáneo con zinc.²⁸ Los receptores para la 1,25 – dihidroxi vitamina D₃ poseen 2 sitios para que el zinc interactúe con el DNA.²⁹ Una posible función del zinc es potenciar la interacción del complejo de receptores de la 1,25

– dihidroxi vitamina D₃ con el DNA en dicho sitio. El zinc también, activa directamente la síntesis de tRNA aminoacil sintetasa en los osteoblastos y estimula la síntesis de proteínas celulares. Aun más, el zinc tiene un efecto inhibitorio en la resorción osteoclástica al suprimir la formación de células similares a los osteoclastos desde las células medulares.²⁷

La deficiencia de zinc debe ser considerada como un factor etiológico en algunos niños con estatura baja no explicada. El zinc oral debe ser considerado como la terapia utilizada para promover el crecimiento de estos niños de baja estatura una vez que su estado nutricional de zinc se haya establecido.

EL ZINC Y LAS GONODAS

El contenido de zinc en la glándula prostática, Líquido seminal y esperma eyaculado es muy alto, y el zinc testicular es esencial para la espermatogenesis.³⁰ El contenido de zinc en la esperma aumenta al entrar en contacto con el líquido seminal, sugiriendo que se acumula zinc en el paso de los testículos hacia la uretra.³¹ El zinc es también importante para varias funciones en la fisiología del esperma. El zinc proporcionado por la próstata asegura su alto contenido en el núcleo del esperma, contribuyendo a la estabilidad cuaternaria de la cromatina y preservando la integridad del genoma.³²

Kvist et al encontraron una relación positiva entre el zinc en el núcleo del esperma y la resistencia a la condensación de la cromatina al ser expuesta a detergentes. También observaron que el hombre estéril tiene menor estabilidad en la cromatina y menor contenido de zinc en la esperma que aquellos no estériles. Un contenido bajo de zinc nuclear desestabiliza a la cromatina e incrementa la vulnerabilidad del genoma masculino.³² Luego del contacto con el oocito, la falta de zinc en el esperma afecta la penetración y la fertilización.³⁰

El zinc contribuye a la adhesión de la cabeza y cola del espermatozoide, y su ausencia induce a una separación de la cabeza y la cola.³³ Una vez ha penetrado el oocito, el núcleo espermatozoico es condensado y forma un pronúcleo.

Este proceso de condensación requiere de la reducción del contenido de zinc en la cromatina, ya que el zinc inhibe el proceso.³⁴

En un estudio *in vitro* usando tejido testicular de rata, la respuesta a AMP cíclico, y de la testosterona a la gonadotropina coriónica humana (GCH) aumentaron en la presencia de zinc y de iones calcio. Este aumento requiere de la presencia de calcio, lo que sugiere un sinergismo entre el zinc y el calcio esencial para un funcionamiento testicular adecuado.³⁵ La deficiencia de zinc causa atrofia de los túbulos seminíferos, falla de la espermatogenesis y disminución de la secreción de testosterona en ratas.³⁰

McClain et al observaron respuestas adecuadas de la hormona Luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) a la administración de hormona liberadora de la gonadotropina (Gn RH) y una respuesta insuficiente de la testosterona a la GCH en ratas con deficiencias de zinc. Concluyeron que el hipogonadismo en las ratas deficientes de zinc se debía principalmente a fallas de las células de Leydig, y no a disfunciones del eje hipotálamo–pituitaria.³⁶

La deficiencia de zinc afecta la respuesta de las células de Leydig a las gonadotropinas y puede causar un hipogonadismo primario tanto en animales de experimentación como en seres humanos. Abbasi et al condujeron un estudio de inducción de deficiencias de zinc en hombres, utilizando una dieta baja en zinc y demostraron que la concentración basal y total de espermatozoides por eyaculación disminuyó drásticamente luego de la restricción de zinc en la dieta y volvió a su valor normal luego de 6 – 12 meses de una dieta balanceada (con zinc). Este estudio demuestra que la falta de zinc en la dieta zinc podría afectar adversamente la función testicular.³⁷

Hunt et al también observaron la disminución de la concentración de testosterona sérica y del volumen seminal por eyaculación en hombres sanos voluntarios alimentados por 35 días, con una dieta baja en zinc.³⁸

Otra posibilidad de la relación entre la deficiencia de zinc y el hipogonadismo ha sido especulada. Los receptores de hormonas

esteroideas contienen estructuras captadoras de zinc que funcionan de forma similar a los enlaces de DNA para la transcripción de factores. En estas estructuras captadoras un átomo de zinc es tetraédricamente coordinado con cisteínas e histidinas espacialmente conservadas, y el átomo de zinc es absolutamente necesario para enlazarse al DNA.³⁹ Por ende, la deficiencia de zinc altera la función de los receptores de hormonas esteroideas y consecuentemente disminuye la acción esteroide sexual. Sin embargo, no hay evidencia clínica o experimental para apoyar esta hipótesis.

Casos humanos de hipogonadismo por deficiencias de zinc fueron reportados por primera vez por Prasad et al en 1963. Los pacientes varones tenían hipogonadismo severo y muy baja estatura. El bello púbico apareció en todos ellos entre la 7^a. a 12^a. Semana luego de haber iniciado la ingesta de suplementos de zinc, los genitales alcanzaron su tamaño normal y las características sexuales secundarias se desarrollaron en 24 semanas en todos ellos.⁶

El zinc también es muy importante para las funciones reproductoras femeninas, y es necesario para la ovulación y la fertilización normal. Ronaghy y Halsted reportaron 2 casos con baja estatura e hipogonadismo que fueron tratados con zinc oral alcanzando el desarrollo sexual y un aumento de estatura.⁴⁰ La deficiencia de zinc esta asociada con un incremento de la morbilidad materna, toxemia relacionada al embarazo, aborto espontáneo, gestación prolongada o bebés prematuros, sangramiento uterino atónico y aumento de riesgos para el feto: malformaciones y retraso del crecimiento intrauterino. Todos estos efectos del zinc pueden explicarse por su acción multifuncional en el metabolismo de los esteroides sexuales junto al efecto sobre las prostaglandinas.⁴¹

Se ha demostrado que el zinc inhibe la secreción de prolactina de la pituitaria anterior. Brandao – Neto et al estudiaron la respuesta de la prolactina plasmática a la administración oral de zinc en hombres y mujeres sanos y observaron que la concentración de la prolactina disminuía significativamente, muy abajo de los niveles basales en respuesta a niveles plasmáticos aumentados de zinc en todos los sujetos de estudio.⁴² A pesar de que el mecanismo inhibitor no esta claro el zinc podría afectar la función reproductiva a través de la fluctuación de la secreción de prolactina en los humanos.

EL ZINC Y LA TIROIDES

Marcadas alteraciones en la homeostasis del zinc se observaron en pacientes con enfermedades tiroideas. En los pacientes con hipertiroidismo, el contenido de zinc en los eritrocitos era menor de lo normal y relacionado inversamente a la concentración de tiroxina plasmática. Sin embargo, la concentración plasmática de zinc se encontraba dentro de los valores normales. Los pacientes con hipertiroidismo secretaron mucho más zinc urinario que aquellos individuos utilizados como control, indicativo de un proceso catabólico. Este aumento de la pérdida urinaria podría reflejar un cambio en la distribución del zinc plasmático entre la fracción ultrafiltrable y los complejos zinc – albúmina. Por otra parte, en los pacientes con hipotiroidismo el contenido de zinc en los eritrocitos era más alto de lo normal y la concentración plasmática de zinc, el zinc leucocitario y el zinc urinario excretado fueron más bajos de lo normal.⁴³⁻⁴⁴

Yoshida et al midieron las concentraciones de zinc en los eritrocitos en 28 voluntarios totalmente sanos y 46 pacientes con hipertiroidismo y observaron una significativa correlación negativa entre el zinc eritrocitario y las concentraciones de triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄) plasmáticas.

También revelaron que luego de tratar 17 pacientes hipertiroides con drogas anti-tiroideas, las concentraciones de T₃ y T₄ plasmáticas se volvieron normales a las 4 semanas. Pero le tomo 2 meses al zinc eritrocitario llegar a sus niveles de normalidad. Las concentraciones eritrocitarias de zinc se correlacionaron significativamente con las concentraciones plasmáticas de T₃ y T₄ obtenidas 0, 4, 8 y 12 semanas previas al muestreo eritrocitario, y la mayor correlación entre zinc y hormonas tiroideas fue observada con los niveles de T₃ y T₄ plasmático medidos 8 semanas antes. Por ende, sugirieron que los niveles de zinc en los eritrocitos de pacientes hipertiroides reflejaban los niveles de las hormonas tiroideas de algunos meses previos.⁴⁵

La deficiencia de zinc afecta el metabolismo de las hormonas tiroideas. Kralik et al reportaron que las ratas macho Sprague – Dawley alimentadas con una dieta pobre en zinc por 40 días tenían bajos niveles séricos de T₃ y T₄

casí en un 30% menores que los de las ratas alimentadas con una dieta con adecuados contenidos de zinc.⁴⁶ Wada y Kind midieron la tasa metabólica basal y los niveles de T₄ y T₃ en un grupo de hombres jóvenes y sanos con una dieta pobre en zinc por 54 días y luego alimentados adecuadamente durante 9 días. Ellos observaron que el promedio metabólico basal y el nivel de T₄ libre disminuyeron drásticamente durante la dieta pobre en zinc y aumentaron en los 9 días siguientes.⁴⁷

Los efectos de los suplementos de zinc en la función tiroidea han sido evaluados bajo diferentes estados patológicos. Arreola et al reportaron que el zinc oral aumenta los niveles plasmáticos de TSH, T₃ y T₄ en pacientes urémicos con diálisis peritoneal, quienes habían tenido deficiencia de zinc al inicio del estudio. Ellos también revelaron una correlación cercana entre los cambios en los niveles de zinc plasmático y los cambios en los niveles de T₃, T₄ y TSH, sugiriendo que el zinc podría jugar un papel importante en la biosíntesis o liberación de las hormonas del eje hipotálamo – pituitaria – tiroides en los pacientes con insuficiencia renal crónica.⁴⁸

Nishiyama et al evaluaron el efecto de los suplementos de zinc en la función tiroidea en pacientes con deficiencias de zinc leves/moderadas que presentaban bajos niveles de T₃ libre y niveles normales de T₄ en suero y que mostraron reacciones aumentadas de TSH sérico, luego de recibir una inyección de TRH. Ellos reportaron que el administrar zinc oral por 12 meses normalizó los niveles de T₃ libre y TSH inducido. Y sugirieron la contribución del zinc en la conversión de T₄ a T₃ en humanos.⁴⁹

Es bien sabido que es común la disfunción tiroidea en pacientes con el síndrome Down. También se ha demostrado que existe una relevante relación biológica entre la deficiencia de zinc y niños con síndrome de Down.⁵⁰ Se han conducido varias pruebas para evaluar el efecto del zinc en la función tiroidea en el síndrome de Down, estos estudios han revelado un efecto positivo en la función tiroidea.⁵¹⁻⁵²

Bucci et al evaluaron el papel de la deficiencia de zinc en el hipotiroidismo subclínico y los cambios de la función tiroidea en los niños con síndrome de Down que habían recibido suplementos cíclicos con sulfato de zinc. Se observaron correlaciones inversas entre los niveles de zinc

sérico y los niveles de TSH; mayores niveles de TSH fueron encontrados en los pacientes con bajos niveles de zinc al inicio del estudio. Luego de 6 meses de tratamiento con zinc oral, se observó una mejora de la función tiroidea en aquellos pacientes que previamente tenían deficiencia de zinc. Al final del estudio, y luego del segundo ciclo de tratamiento con zinc oral, la TSH había disminuido significativamente en aquellos pacientes tratados, y ya no era diferente al hacer la comparación con los pacientes con niveles normales de zinc.⁵³

Se ha sugerido que el zinc tiene un efecto inhibitorio en la secreción de calcitonina desde el tejido tiroideo. Nishiyama et al observaron que la infusión de zinc disminuía la concentración de calcitonina sérica, pero no alteraba la concentración de iones calcio ni de hormona paratiroidea en pacientes con baja estatura y diabetes insulino-dependiente, ni en los pacientes control relacionados por edad.⁵⁴ Sin embargo, el mecanismo no se conoce aun.

Ya que los receptores de la hormona tiroidea tienen estructuras que enlazan el zinc semejantes a los receptores de hormonas esteroideas, se ha especulado que la deficiencia de zinc podría causar una insuficiente acción de la hormona tiroidea. Sin embargo, no existen datos clínicos o experimentales que apoyen esta hipótesis.

EL ZINC Y EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La diabetes Mellitus afecta la homeostasis del zinc de diferentes formas. Fué revelado por un número de estudios que la excreción urinaria del zinc es mayor en los pacientes diabéticos I y II que en los sujetos control.^{55,56} Los elevados niveles de zinc serían el resultado de la hiperglicemia y no del efecto de la insulina en el túbulo renal.⁵⁷ El Yazigi et al encontraron una correlación positiva entre el zinc urinario y los niveles de hemoglobina A_{1c} (hemoglobina glicosilada).⁵⁸ El mecanismo de la hiperzincuria en pacientes diabéticos no es claro aun.

En tanto que algunos estudios revelaron que los niveles de zinc plasmático en pacientes diabéticos eran más bajos que los de los sujetos control, otros estudios no demostraron cambios

significativos entre ellos.⁵⁶ Con respecto a las complicaciones específicamente asociadas a la diabetes, no hubo diferencias significativas con respecto a las concentraciones de zinc plasmático, o a las actividades de dismutasa superóxido eritrocitaria del cobre y zinc entre los pacientes diabéticos con retinopatía diabética, hipertensión o enfermedades microvasculares y aquellos que no tenían ninguna complicación.⁵⁵

Las moléculas de insulina son producidas por las células beta de los islotes pancreáticos. En la presencia de zinc, los monómeros de insulina se ensamblan en dímeros de almacenaje y secreción llamados cristales de zinc. In vitro, en la presencia de zinc y un PH neutro, la insulina dimérica se ensambla en hexámeros de 3 unidades diméricas. Esta forma de insulina es relativamente estable, y es este cristal hexamérico el que se utiliza comúnmente en forma farmacológica. Desde principios de los años 30, cuando se comenzó a utilizar la insulina comercialmente, se agregaba zinc in vitro para crear la insulina protamínica con zinc y la insulina cristalina lenta las cuales prolongaban la duración de la acción de la insulina al retrasar su absorción desde el área de inyección subcutánea. Requiriendo de esta manera el paciente menos inyecciones de insulina.⁵⁷

Así como el zinc tiene un papel importante en la síntesis, almacenamiento y secreción de la insulina, así como en mantener la integridad de la forma hexamérica de la insulina, la deficiencia de zinc puede afectar adversamente la habilidad de las células beta de los islotes pancreáticos para producir y secretar insulina.⁵⁷

Se ha demostrado en animales experimentales, una dieta deficiente en zinc induce tolerancia a la glucosa.⁶⁰ Ha sido controversial si es que la baja ingesta de zinc afecta el inicio o el deterioro de la diabetes en los humanos. Hangund et al evaluaron la asociación entre la diabetes tipo I y la ingesta de zinc en el agua potable en niños Suecos. Ellos diseñaron un estudio caso-control comparando a pacientes diabéticos y sujetos control ingiriendo agua obtenida en muestras biogeoquímicas de áreas residenciales con un contenido de zinc controlado y observaron que la ingesta de agua con alto contenido de zinc estaba asociada a una disminución del riesgo de adquirir diabetes y concluyeron que el ingerir agua con bajo contenido de zinc contribuía al riesgo de adquirir

la enfermedad si no era compensado con una dieta rica en zinc.⁶¹

La etiología de la diabetes tipo I es considerada como el resultado de un ataque auto inmune a los islotes de las células beta, con la subsecuente destrucción de la célula. Uno de los mecanismos propuestos por los que los procesos inmunes dañan a la célula es por la inducción de agentes oxidantes intracelulares mediados por citoquinas, particularmente a través de los radicales libres. Ya que el Zinc es un factor esencial para una gran variedad de enzimas antioxidantes, incluyendo la dismutasa superóxido, la catalasa y la peroxidasa, se podría esperar que la deficiencia de Zinc contribuyese al daño celular observado en la diabetes.⁶² Varias de las complicaciones diabéticas podrían estar relacionadas al aumento de oxidantes intracelulares y radicales libres asociadas con la disminución del Zinc intracelular y de las enzimas antioxidantes dependientes de Zinc.⁵⁷

El papel del Zinc en el manejo clínico de la diabetes, sus complicaciones, o su prevención aun es incierta.⁵⁷ Aunque, ya se ha utilizado en el tratamiento del paciente diabético esperando la mejoría de la enfermedad, sin éxito alguno.⁵⁶⁻⁵⁹

CONCLUSION

Cualquier cambio en la nutrición con respecto al Zinc, en especial las deficiencias de este, afectan el sistema endocrino de muchas maneras, y muchas hormonas influyen el estado del Zinc corporal. Varios síntomas de la eficiencia de Zinc derivan principalmente de actividades disfuncionales de enzimas y proteínas que contienen dicho mineral.

Diferentes estados de deficiencia han sido un problema de salud pública en todo el mundo, en especial para niños y mujeres embarazadas. Caulfield et al mencionaron que existe evidencia considerable que un alto porcentaje de mujeres embarazadas consumen dietas pobres en zinc. Se estima que 82% de estas consumen zinc oral para lograr cubrir las necesidades básicas del embarazo, y la prevalencia para los países en desarrollo es de un 100%.²¹ Pero también en países desarrollados, hay una prevalencia de deficiencias de Zinc marginales.

Demostremos que aproximadamente el 60% de los niños japoneses que tienen baja estatura se asocian a deficiencia de Zinc. La razón por la cual existe una alta incidencia de deficiencias de Zinc en Japón es la dieta basada en alimentos precocidos, golosinas, y comidas rápidas.²⁴

Los Médicos y Nutricionistas, en especial los pediatras y obstetras deben estar concientes del estado del Zinc en los niños y mujeres embarazadas, y deben asignar dietas balanceadas ricas en Zinc.

Referencias

1. Thorlacius-Ussing O. Zinc in the anterior pituitary of rat: a histochemical and analytical work. *Neuroendocrinology*. 1987;45:223-242.
2. Cunningham BC, Mulkerrin MG, Well JA. Dimerization of human growth hormone by zinc. *Science*. 1991; 253:545-548.
3. Nishi Y. Zinc and growth. *J Am Coll Nutr*. 1996;15:340-344.
4. Aihara K, Nishi Y, Hatano S, et al. Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in patients with human growth hormone deficiency and acromegaly. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985; 4:610-615.
5. Kaji M, Miki A, Sakai T, Wariishi M. Effects of growth hormone replacement therapy on the hair trace metal concentrations. *Biomed Res Trace Elements*. 1998;9:167-168.
6. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med*. 1963;61:537-549.
7. Prasad AS, Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr*. 1996;15:113-120.
8. Hambridge KM, Hambridge C, Jakobs M, Baum JD. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth, and hypogeusia in children. *Pediatr Res*. 1972;6:868-874.
9. Slonim AE, Sadick N, Pugliese M, Meyers-Siefer CH. Clinical response of alopecia, trichorrhexis nodosa, and dry, scaly skin to zinc supplementation. *J Pediatr*. 1992;121:890-895.
10. Favier AE. Hormonal effects of zinc on growth in children. *Biol Trace Elem res*. 1992;32:383-398
11. Nishi Y, Hatano S, Aihara K, Fujie A, Kihara M. Transient partial growth hormone deficiency due to zinc deficiency. *J Am Coll Nutr*. 1989;8:93-97.
12. Kirksey A, Wachs TD, Yunis F, et al. Relation of maternal zinc nutrition to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. *Am J Clin Nutr*. 1994;60: 782-792.
13. Negggers YH, Cutter GR, Acton RT, et al. A positive association between maternal serum zinc

- concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr.* 1990;51: 678- 684.
14. Ghosh A, Fong Lyy, Wang CW, Liang ST, Woo Jsk, Wong V, Zinc deficiency is not a cause for abortion, congenital anomaly and small for gestational age infant in Chinese women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92:886-891.
 15. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston Ke, DuBard M. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:109-113.
 16. Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on lineal growth velocity. *J Pediatr.* 1993;123:65-69.
 17. Mahomed K, James DK, Golding J, McCabe R. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomized controlled trial. *Britt Med J.* 1989;299:826-830.
 18. Simmer K, Lort-Phillips L, James C, Thompson RPH. A double blind trial of zinc supplementation in pregnancy. *Eur Clin J Nutr.* 1991;45:139-144.
 19. Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *JAMA.* 1995; 274:463-468.
 20. Osendarp SJM, Van Raaij JMA, Arifeen SE, Wahed MA, Baqui AH, Fuchs GJ, A randomized placebo controlled trial of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:114-119.
 21. Caulfield LE, Zvaleta N, Shankar AH, Meriardi M, Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *Am J Clin Nutr.* 1998;68 (Suppl): 499S-508S.
 22. Michaelsen KF, Samuelson G, Graham TW, Lonnerdal B, Zinc intake, zinc status and growth in a longitudinal study of healthy Danish infants. *Acta Paediatr.* 1994;83:1115-1121.
 23. Prentice A, Does mild zinc deficiency contribute to poor growth performance? *Nutr Rev.* 1993; 51:268-270.
 24. Kaji M, Gotoh M, Tagagi Y, Masuda H, Kimura Y, Uenoyama Y, Studies to determine the usefulness of the zinc clearance test to diagnose marginal zinc deficiency and the effects of oral zinc supplementation for short children. *J Am Coll Nutr.* 1998;17:388-391.
 25. Castillo-Duran C, García H, Vanegas P, et al. Zinc supplementation increases growth velocity of male children and adolescents with short stature. *Acta Paediatr.* 1994;83:833-837.
 26. Ninh NX, Thissen JP, Maiter D, Adam E, Mulumba N, Ketelslegers JM, Reduced liver insulin-like growth factor-I gene expression in young zinc deprived rats is associated with a decrease in liver growth hormone (GH) receptors and serum GH binding protein. *J Endocrinol.* 1995;144:449-456.
 27. Yamaguchi M, Role of zinc in bone formation and bone resorption. *J Trace Elem Exper Med.* 1998;11:119-135.
 28. Yamaguchi N, Inamoto K, Differential effect of calcium regulating hormones on bone metabolism in weanling rats orally administered zinc sulfate. *Metabolism.* 1986;35:1044-1047.
 29. Mc Donnell DP, Mongeldorf DJ, Pike JW, Haussler MR, O'Malley BW. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. *Science.* 1987; 235:1214-1217.
 30. Vallee BL, Falchuk KH, The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev.* 1993;73:79-118.
 31. Kvist U, Bjorndahl L, Zinc preserves an inherent capacity for human sperm chromatin decompensation. *Acta Physiol Scand.* 1985;124:195-200.
 32. Kvist U, Bjorndahl L, Hammar M, Roomans GM. Zinc in sperm chromatin and chromatin stability in fertile men and men in barren unions. *Scand J Urol Nephrol.* 1988;22:1-6.
 33. Bjorndahl L, Kvist U, Importance of zinc for human sperm head-tail connection. *Acta Physiol Scand* 1982;116:51-55.
 34. Huret JL, Nuclear chromatin decondensation of human sperm: a review. *Arch Androl.* 1986;16:97-109.
 35. Nishi Y, Hatano S, Aihara K et al. Effect of zinc ion on human chorionic gonadotropin-stimulated in vitro production of cyclic AMP and testosterone by rat testis. *Pediatr Res.* 1984;18:232-235.
 36. McClain CJ, Gavalier JS, Van Thiel DH. Hypogonadism in the zinc deficient rat: localization of the functional abnormalities. *J Lab Clin Med.* 1984; 104:1007-1015.
 37. Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, DuMouchelle E, Experimental zinc deficiency in man. Effect on testicular function. *J Lab Clin Med.* 1980;96:544-550.
 38. Hunt CD, Johnson PE, Herbel J, Mullen LK. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56:148-157.
 39. Vallejo M, Lightman SL. Basic principals in: Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*, 2nd ed. Oxford, England: Blackwell Science Ltd;1998:3-24.
 40. Ronaghy HA, Halsted JA. Zinc deficiency occurring in females. Report of two cases. *Am J Clin Nutr;*1975;28:831-836.
 41. Favier AE, The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:363-382.
 42. Brandao-Neto J, De Mendonca BB, Shuhama T, et al. Zinc: An inhibitor of prolactin (PRL) secretion in humans. *Horm Metab Res.* 1989;21:203-206.
 43. Aihara K, Nishi Y, Hatano S, et al. Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in thyroid disease. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:26-35.

44. Dolev E, Deuster PA, Solomon B, Trostman UH, Wartofsky L, Burman KD. Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. *Metabolism*. 1988;37:61-67
45. Yoshida K, Kiso Y, Watanabe T et al. Erythrocyte zinc in hyperthyroidism: reflection of integrated thyroid hormone levels over the previous few months. *Metabolism*. 1990;39:182-186.
46. Kralik A, Eder K, Kirchgessner M. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters related to thyroid hormone metabolism. *Horm metab res*. 1996;28:223-226.
47. Wada L, King JC. Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormones and protein utilization in adult men. *J Nutr* 1986;116:1045-1053.
48. Arreola F, Paniagua R, Perez A, et al. Effect of zinc treatment on serum thyroid hormones in uremic patients under peritoneal dialysis. *Horm Metab res*. 1993;25:539-542.
49. Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsukura M, et al. Zinc supplementation alters thyroid hormone metabolism in disabled patients with zinc deficiency. *J Am Coll Nutr*. 1994;13:62-67.
50. Fabris N, Mocchegiani E, Zannotti M, Licastro F, Franceschi C. Thymic hormone deficiency in normal ageing and Down's syndrome: is there a primary failure of the thymus? *Lancet* 1984; i:983-986.
51. Napolitano G, Palka G, Lio S, et al. Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? *Ann Genet*. 1990;33:9-15.
52. Licastro F, Mocchegiani E, Zannotti M, Arena G, Masi M, Fabris N. Zinc affects the metabolism of thyroid hormones in children with Down's syndrome: Normalization of thyroid stimulating hormone and of reversal triiodothyronine plasmic levels by dietary zinc supplementation. *Intern J Neuroscience*. 1992;65:259-268.
53. Bucci I, Napolitano G, Giuliani C, et al. Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. *Biol Trace Elem Res*. 1999;67:257-268.
54. Nishiyama S, Nakamura T, Higashi A, Matsuda I. Infusion of zinc inhibits serum calcitonin level in patients with various zinc status. *Calcif Tissue Int*. 1991; 49:179-182.
55. Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, et al. Copper, zinc, manganese and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:1050-1056.
56. Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin dependent diabetes mellitus: Concurrent zinc status and the effect of high dose zinc supplementation. *Metabolism*. 1994;43:1558-1562.
57. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1998;17:109-115.
58. El-Yazigi A, Hannan N, Raines DA. Effect of diabetic states and related disorders on the urinary excretion of magnesium and zinc in patients. *Diabetes Res*. 1993;22:67-75.
59. Blostein-Fujii A, Di Silvestro RA, Frid D, Katz C, Malarkey W. Short term zinc supplementation in women with non insulin dependent diabetes mellitus: effects on plasma 5'-nucleotidase activities, insulin-like growth factor I concentrations, and lipoprotein oxidation rates in vitro. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:639-642.
60. Boqvist L, Lernmark A. Effects on the endocrine pancreas in Chinese hamsters fed zinc deficient diets. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1969;76:215-218.
61. Haglund B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G. Evidence of a relationship between childhood-onset type I diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996;19:873-875.
62. Sumoski W, Baquerizo H, Rabinovitch A. Oxygen free radical scavengers protect rat islet cells from damage by cytokines. *Diabetologia*. 1989;32:792-796.